

Eljárás új N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-
észterek, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati
készítmények előállítására

BAYER AG., Leverkusen, Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1992. 07. 30.

Elsőbbsége: 1991. 07. 31. (P 41 25 271.3)

Német Szövetségi Köztársaság

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű N-alki-
lezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek előállítására. A
képletben

R₁ jelentése trifluor-metoxi-, cianocsoport, fluor- vagy
klóratom vagy trifluor-metil-csoport,

R₂ jelentése metil-, etil- vagy ciklopropil-csoport,
azzal a megkötéssel, hogy ha R₂ jelentése metilcsoport, R₁ je-
lentése trifluor-metil-csoporttól eltérő.

A találmány szerinti vegyületek cerebrális gyógyászati
készítményekben alkalmazhatók neuronális kiesési tünetek
kezelésére.

2489/92

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

38007
65434

A

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NfoT:

C07D 2.11/90

AGIK 31/44

Eljárás új N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-
észterek, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati
készítmények előállítására

BAYER AG., Leverkusen, Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

Dr. ROSEN Bruno,

Wülfrath

Dr. ZAISS Siegfried,

Wuppertal

Dr. WOLLWEBER Harmund

Wuppertal

Dr. DE JONGE Maarten,

Overath-Steinenbrück

Dr. DELLWEG, Hans-Georg

Wuppertal

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1992. 07. 30.

Elsőbbsége: 1991. 07. 31. (P 41 25 271.3)

Német Szövetségi Köztársaság

75328-1174-SZŐ/KmO

A találmány tárgyát új N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek, előállítási eljárásuk és gyógyászati készítményekben való alkalmazásuk képezi. A vegyületek különösen neuronális kiesési tüneteknél cerebrális gyógyászati készítményekként alkalmazhatók.

Ismert, hogy az 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek kalcium antagonistikus és kalcium agonisztikus hatásúak, és így a keringési rendszert befolyásoló szerekként alkalmazhatók [25 06 987 és 22 10 667 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat, és 240 828 számú európai szabadalmi leírás].

A találmányunk tárgyát képezik tehát az új (I) általános képletű N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek - a képletben

R_1 jelentése trifluor-metoxi-, cianocsoport, fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-csoport,
 R_2 jelentése metil-, etil- vagy ciklopropil-csoport,
 azzal a megkötéssel, hogy ha R_2 jelentése metilcsoport, R_1 jelentése trifluor-metil-csoporttól eltérő.

A találmány szerinti vegyületek sztereoizomer alakokban létezhetnek, ezek vagy mint kép és tükörkép (enantiomerek), vagy mint nem-kép és tükörkép (diasztereomerek) viselkednek. A találmányunk mind az antipódokat, mind a racém alakokat magában foglalja. A racém alakokat ismert módon választhatjuk a sztereoizomer szempontból egységes komponensekké [E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidro-
 piridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 1,2,6-trimetil-4-(4-ciano-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-di-
 karbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 1-etil-2,6-dimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidro-
 piridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 1,2,6-trimetil-4-(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-di-
 karbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 1,2,6-trimetil-4-(4-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-di-
 karbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 1-etil-2,6-dimetil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1,4-dihidro-
 piridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 1-ciklopropil-2,6-dimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-di-
 hidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter
 racémátokként vagy (+)- vagy (-)-izomerekként.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek a kö-
 vetkezők:

(±)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidro-
 piridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (+)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidro-
 piridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (-)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidro-
 piridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (±)-1,2,6-trimetil-4-4(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-di-
 karbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (+)-1,2,6-trimetil-4-4(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-di-
 karbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

(-)-1,2,6-trimetil-4-[4-(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter.

Rendkívül előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

(±)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

(+)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

(-)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy

(A) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

R_1 jelentése a megadott -

vagy először a (III) képletű acetecetsav-izopropil-észterrel vagy a (IV) képletű acetecetsav-2-metoxi-etil-észterrel adott esetben izolálás közben a megfelelő (V) vagy (VI) általános képletű ilidén-vegyületté - a képletekben

R_1 jelentése a megadott -

alakítunk, majd a kapott vegyületet az (V) általános képletű vegyületek felhasználása esetén a (IV) képletű acetecetsav 2-metoxi-etil-észterrel és a (VI) általános képletű vegyületek felhasználása esetén a (III) képletű acetecetsav-izopropil-észterrel, valamint egy (VII) általános képletű aminnal vagy a megfelelő amin-hidrokloriddal - a képletben

R_2 jelentése a megadott -

reagáltatjuk, inert oldószerben, vagy

- (B) R_2 helyén metil- vagy etilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására először egy (V) általános képletű vegyületet a (VIII) képletű amino-krotonsav-2-metoxi-etil-észterrel vagy egy (VI) általános képletű vegyületet a (IX) képletű β -amino-krotonsav-2-izopropil-észterrel reagáltatunk inert oldószerben, majd adott esetben bázis jelenlétében az -NH-csoportot alkilezzük, és az enantiomer-tiszta észterek előállítására vagy közvetlen kromatográfiás elválasztást alkalmazunk, vagy adott esetben az enantiomer-tiszta karbonsavat állítjuk elő, és ezt adott esetben reakcióképes savszármazékon keresztül ismert módon észterezzük.

Az A eljárást például az a) reakcióvázlat szemlélteti.

Oldószerként vizet vagy szerves oldószereket alkalmazhatunk, amelyek a reakciókörülmények között nem változnak. Ilyenek előnyösen az alkoholok, így a metanol, az etanol, a propanol és az izopropanol, az éterek, így az 1,2-dimetoxi-etán, a dietil-éter, a dioxán, a tetrahidrofurán, a glikol-monometil-éter és a glikol-dimetil-éter, az amidok, így a dimetil-formamid, a dimetil-acetamid vagy a hexametil-fosforsav-triamid, valamint a jégecet, a dimetil-szulfoxid, az acetonitril és a piridin. Előnyösen piridint vagy 1,2-dimetoxi-etánt használunk.

Bázisként általában alkálifém-hidrideket, így kálium- vagy nátrium-hidridet, alkálifém-alkoholátokat, így nátrium- vagy

kálium-metanolátot, nátrium- vagy kálium-etanolátot vagy kálium-terc-butilátot használunk. Előnyös a nátrium-hidrid.

A bázist 1 mól dihidropiridinre számítva 1,0 - 1,5 mól, előnyösen 1,0 - 1,3 mól mennyiségben használjuk.

A reakcióhőmérséklet széles határok között változhat. Általában +10 °C és +150 °C, előnyösen +20 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk. Különösen az alkalmazott oldószer forráspontján dolgozunk.

Az átalakítást lefolytathatjuk normál nyomáson, vagy megemelt vagy csökkentett nyomáson. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A találmány szerinti A és B eljárásban a reakciópartnerek aránya tetszés szerinti. Általában a reagenseket moláris mennyiségekben alkalmazzuk. A találmány szerinti vegyületek izolálását és tisztítását úgy végezzük, hogy az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és az adott esetben csak jéghűtés után kristályosan kiváló visszamaradó anyagot megfelelő oldószerből átkristályosítjuk. Egyes esetekben a találmány szerinti vegyületeket kromatográfiásan tisztítjuk.

A (II) általános képletű aldehidek ismertek vagy ismert módon állíthatók elő [21 66 260, 24 01 665 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási irat, T.D. Harris, G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 2004 (1979); W.J. Dale, H.E. Hennis, J. Am. Chem. Soc. 78, 2543 (1956); Chem. Abstr. 59, 13929 (1963)].

A (III), (IV), (VIII) és (IX) képletű vegyületek ismertek [MSD Book 2, 22506; Beilstein 3, 632; 3, 654].

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek ismertek vagy

ismert módon állíthatójk elő [Lieb. Ann. Chem. 602, 14 (1957)].

A (VII) általános képletű vegyületek ismertek [Beil, 4, 87 és 12, 3],

A találmány szerinti eljárásban alkilezőszerként például alkil-halogenideket, szulfonsav-észtereket vagy helyettesített vagy helyettesítetlen dialkil-szulfátokat, előnyösen alkil-jodidokat vagy p-toluolszulfonsav-észtereket használunk.

Az alkilezést a felsorolt oldószerekben folytatjuk le 0 °C és +150 °C, előnyösen +20 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten normál nyomáson.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomer-tiszta észtereknek a megfelelő enantiomer-tiszta savakon keresztül történő előállítása során a reakcióképes savszármazékok előállításához az észterezést megelőzően alkalmazott aktiváló reagensek a szervesetlen halogenidek, így tionil-klorid, foszfor-triklorid vagy foszfor-pentaklorid, vagy pedig karbonil-diimidazol mellett lehetnek karbodiimidek, így ciklohexil-karbodiimid, vagy 1-ciklohexil-3-[2-(N-metil-morfolino)-etil]-karbodiimid-p-toluolszulfonát vagy N-hidroxiftalimid vagy N-hidroxibenzotriazol diciklohexil-karbodiimid jelenlétében.

A megfelelő alkoholokkal lefolytatott reakcióban oldószerként az előzőekben felsorolt oldószerek alkalmazhatók alkoholok kivételével.

Az (I) általános képletű enantiomer-tiszta vegyületeket előnyösen királis oszlopon végzett kromatográfiás elválasztással állítjuk elő.

A találmány szerinti új vegyületek előre nem várt értékes

farmakológiai hatásspektrummal rendelkeznek.

A vegyületek a vérnyomást nem befolyásolják, legalább 10 mg/kg i.v. mennyiségben és ≤ 100 mg/kg p.o. mennyiségben és a neuronális faktorokat cerebrális hatásuk révén pozitívan befolyásolják.

Alkalmazhatók ezért a vegyületek a neuronális kiesési tünetek megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására, alkalmazhatók olyan esetekben is, amikor a kiesési tünetek a vérkeringési zavarok következtében lépnek fel. Gyógyíthatók így a vegyületek alkalmazásával a kognitív rendellenességek a tanulási és gondolkodási teljesítmény és az Alzheimer-féle megbetegedés.

Passzív elkerülési vizsgálat

A vizsgálat megkezdését megelőzően egy héttel a patkányokat zaj át nem eresztő kamrába helyezjük, és ezekben a kamrákban végezzük az összes kísérletet. Az 1. kísérlet ($t = 0$ óra) alatt minden állatot egy kicsi fekete felületre helyezünk, amelyet 60 W erősségű izzóval világítunk meg. Erről a helyről rácsos padlón keresztül lehet egy sötét helyiségbe lépni. Mérjük azt az időt, ami a sötét részbe történő belépésig eltelik. Ezt a kísérletet 4 óra elteltével másodszor is elvégezzük azonos körülmények között. Így az állatok a vizsgálati körülményeket megszokják.

A harmadik kísérletet 24 óra elteltével végezzük. Ez egy sokk-kísérlet, amelynek során az állatok a sötét kamrába való belépéskor 2 másodpercre 220 μ A erősségű elektromos sokkot kapnak a lábukra.

A sokk kísérlet előtt 30 perccel az állatoknak a találmány szerinti vegyületeket (3 legalább 10 állatból álló csoport) vagy a 10 állatból álló kontroll csoportnak placebo (1 %-os tilózt) adunk orálisan.

A sokk kísérlet után 25 órával (4. kísérlet, reakció-kísérlet, $t = 48$ óra) az 1. kísérletet ismételjük meg.

Minden kísérletben maximálisan 180 másodperc tartózkodást engedélyezünk.

A kísérletek során a kontroll és a kísérleti csoport tartózkodási idejében fellépő különbségeket a Mann-Whitney U-vizsgálat és variációs analízis szerint statisztikusan értékeljük.

Azoknak az állatoknak a számát, amelyek a sötét kamrába nem léptek be (maximális elkerülési idő) a Fischer-féle exakt valószínűségi vizsgálat szerint statisztikusan értékeljük.

Ha a reakciókísérletben (4. kísérlet) azok az állatok, amelyeknek a találmány szerinti vegyületeket adagoljuk, a placebo-állatokhoz viszonyítva hosszabb idő után lépnek a sötétkamrába, vagy egyáltalán nem lépnek be, ezt úgy értékeltük, hogy az állatok a találmány szerinti vegyületek hatására jobban emlékeznek a 23 órával megelőzően elvégzett sokk kísérletre.

Tartózkodási idő másodpercekben

10. példa szerinti vegyület

	Kísérlet	Kísérlet	Kísérlet	Kísérlet
			(sokk)	(retenció)
Placebo	14,4 (2,23)	6,9 (0,74)	66 (1,34)	126,4 (22,72)
2,5	26,8 (11,35)	9,6 (1,83)	7,9 (1,99)	162,4 (12,84)
5,0	15,6 (2,28)	7,4 (1,64)	6,0 (1,15)	170,9 (6,44)
10,0	15,6 (2,83)	11,4 (4,91)	3,7 (0,62)	180,0 (0,00)

Találmányunk tárgyát képezik gyógyászati készítmények is, amelyek a nemtoxikus inert gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok mellett a találmány szerinti vegyületeket tartalmazzák. Találmányunk tárgyát képezi ezeknek a készítményeknek az előállítási eljárása is.

Az említett gyógyászati készítmények a találmány szerinti vegyületeken kívül további gyógyászati hatóanyagot is tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítményeket ismert módon, például a hatóanyagnak a hordozóanyagokkal való összekeverése útján állítjuk elő.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen általában 24 óra alatt mintegy 0,5 és mintegy 500, előnyösen 1 - 100 mg/kg testtömeg mennyiségben adagoljuk adott esetben több egy-
ségi adag formájában a kívánt eredmény eléréséhez. Az egység-

nyi adagok a hatóanyagot előnyösen mintegy 1 és mintegy 80, különösen 1 - 30 mg/kg testtömeg mennyiségben tartalmazzák. Bizonyos esetekben a megadott adagolási mennyiségektől el kell térni, mégpedig a kezelt beteg fajtájától és testtömegétől, a betegség súlyosságától, a készítmény fajtájától és a gyógyszer adagolásától, valamint az adagolás időtartamától, egymásutánosságától függően.

Előállítási példák

1. példa

(+)-4-(4-Klór-fenil)-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-2-metoxi-etil-észter

[(1) képletű vegyület]

3,5 g (8,6 mmól) (+)-4-(4-klór-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-2-metoxi-etil-észtert feloldunk 40 ml 1,2-dimetoxi-etánban, 0 °C hőmérsékleten a kapott oldatot 310 mg nátrium-hidriddel (80 %-os paraffinolajban, mintegy 10,3 mmól) elegyítjük, és 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük a reakcióelegyet. A kapott reakcióelegyhez hozzáadunk 0,65 ml (10,3 mmól) jód-metánt és 1 órán át keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd 20 órán át szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet jégecettel enyhén megsavanyítjuk, vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot felvesszük diklór-metánban. Vízzel való mosás, nátrium-szulfát felett való szárítás és bepárlás után a kapott nyersterméket kovasavgélen kromatográfiásan tisztítjuk, futtatószerként diklór-metán/etil-acetát 20:1 arányú elegyét alkalmazva. Így 2,6 g (72 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = +13,7$ ($c = 0,907$, CHCl_3).

Az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt vegyületeket.

1. táblázat
(Ia) képletű vegyületek

A példa száma	R_1	Kitermelés (%)	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
2	-Cl	54	olaj	-7,8 ($c=1,08$, CHCl_3) (-)-Enantiomer
3	-Cl	64	olaj	Racemat
4	-F	55	olaj	Racemat
5	-CN	54	olaj	Racemat
6	-F	60	olaj	-15,7 (CHCl_3) (-)-Enantiomer
7	-F	63	olaj	+18,9 (CHCl_3) (+)-Enantiomer
8	$-\text{OCF}_3$	50	olaj	-12,7 (-)-Enantiomer
9	$-\text{OCF}_3$	68	olaj	-11,4 (CHCl_3) (+)-Enantiomer
10	$-\text{OCF}_3$	60	45-47	Racemat

11. Példa

1-Ciklopropil-2,6-dimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-
-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-2-metoxi-
-etil-észter

[(2) képletű vegyület]

16,4 g (52 mmól) 2-acetil-[4-(4-trifluor-metoxi)-fenil]-3-
-buténsav-izopropil-észtert, 8,3 g (52 mmól) acetecetsav-2-
-metoxi-etil-észtert és 6,3 g (67 mmól) ciklopropil-amin-hidro-
kloridot 60 ml piridinben 5 órán át visszafolyatás közben forra-
lunk. A reakcióelegy bepárlása után a visszamaradó anyagot fel-
vesszük diklór-metánban, vízzel mossuk, a szerves fázist ná-
trium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott terméket
kétszer kromatográfiásan kezeljük, először kovasavgélen futta-
tószerként diklór-metán/etil-acetát 20:1, majd kovasavgélen
futtatószerként petroléter/etil-acetát 3:1 arányú elegyét
alkalmazva. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk olajként. Ki-
termelés: 2,9 g (11 %).

A 11. példában leírtak szerint állítjuk elő a 2. táblázat-
ban felsorolt vegyületeket.

2. táblázat

(Ib) általános képletű vegyületek

Példa	R ₁	Kitermelés	Op. °C
<u>száma</u>		<u>(%)</u>	
12.	-OCF ₃	21	racemát 49 °C
13.	-CF ₃	12	racemát olaj

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek - a képletben

R₁ jelentése trifluor-metoxi-, cianocsoport, fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-csoport,

R₂ jelentése metil-, etil- vagy ciklopropil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R₂ jelentése metilcsoport, R₁ jelentése trifluor-metil-csoporttól eltérő.

2. N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek, amelyek az alábbiak:

1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

1,2,6-trimetil-4-(4-ciano-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

1-etil-2,6-dimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

1,2,6-trimetil-4-(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

1,2,6-trimetil-4-(4-fluor-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

1-etil-2,6-dimetil-4-[4-(trifluor-metil)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,

1-ciklopropil-2,6-dimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter racémátokként vagy (+)- vagy (-)-izomerekként.

3. N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek,

amelyek az alábbiak:

(±)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (+)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (-)-1,2,6-trimetil-4-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (±)-1,2,6-trimetil-4-4(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (+)-1,2,6-trimetil-4-4(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter,
 (-)-1,2,6-trimetil-4-4(4-klór-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonsav-izopropil-(2-metoxi-etil)-észter.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-karbonsav-észterek alkalmazása betegségek kezelésére.

5. Eljárás az (I) általános képletű N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek - a képletben

R_1 jelentése trifluor-metoxi-, cianocsoport, fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-csoport,

R_2 jelentése metil-, etil- vagy ciklopropil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R_2 jelentése metilcsoport, R_1 jelentése trifluor-metil-csoporttól eltérő - előállítására, azzal jellemezve, hogy

(A) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

R_1 jelentése a megadott -

vagy először a (III) képletű acetecetsav-izopropil-ész-

terrel vagy a (IV) képletű acetecetsav-2-metoxi-etil-észterrel adott esetben izolálás közben a megfelelő (V) vagy (VI) általános képletű ilidén-vegyületté - a képletekben R_1 jelentése a megadott - alakítunk, majd a kapott vegyületet az (V) általános képletű vegyületek felhasználása esetén a (IV) képletű acetecetsav 2-metoxi-etil-észterrel és a (VI) általános képletű vegyületek felhasználása esetén a (III) képletű acetecetsav-izopropil-észterrel, valamint egy (VII) általános képletű aminnal vagy a megfelelő amin-hidrokloriddal - a képletben

R_2 jelentése a megadott -

reagáltatjuk, inert oldószerben, vagy

- (B) R_2 helyén metil- vagy etilcsoportot tartalmazó vegyületek előállítására először egy (V) általános képletű vegyületet a (VIII) képletű amino-krotonsav-2-metoxi-etil-észterrel vagy egy (VI) általános képletű vegyületet a (IX) képletű β -amino-krotonsav-2-izopropil-észterrel reagáltatunk inert oldószerben, majd adott esetben bázis jelenlétében az -NH-csoportot alkilezzük, és az enantiomer-tiszta észterek előállítására vagy közvetlen kromatográfiás elválasztást alkalmazunk, vagy adott esetben az enantiomer-tiszta karbonsavat állítjuk elő, és ezt adott esetben reakcióképes savszármazékon keresztül ismert módon észterezzük.

6. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy 1-3. igény-pontok bármelyike szerinti N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-

dikarbonsav-észtert tartalmaz.

7. Eljárás a 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észtert adott esetben megfelelő segéd- és hordozóanyagokkal megfelelő alkalmazási formává alakítjuk.

8. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

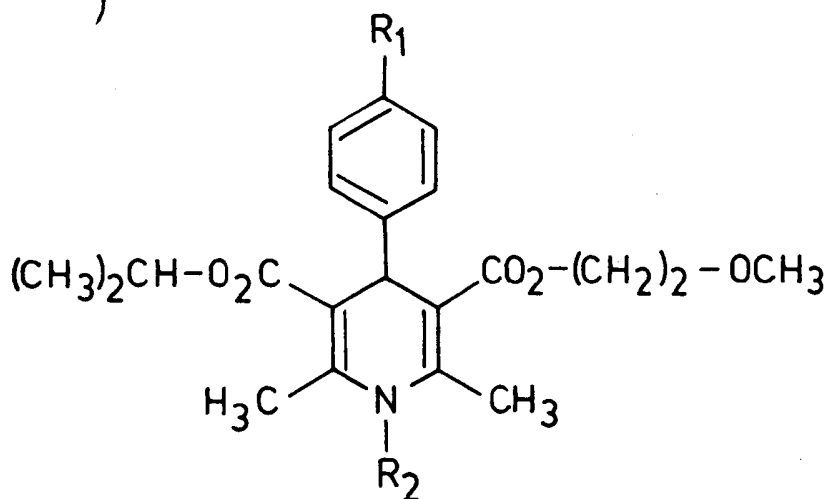
9. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti N-alkilezett 1,4-dihidropiridin-dikarbonsav-észterek alkalmazása betegségek kezelésére.

3. lép. 2017

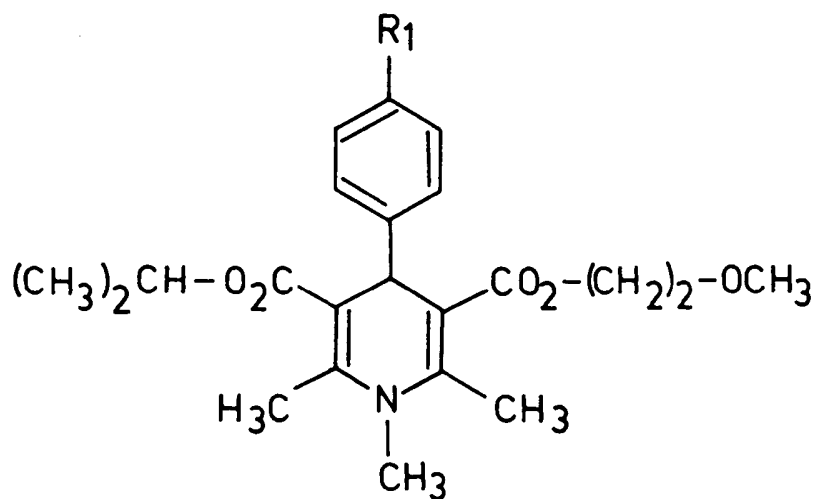
10/1

A meghatalmazott:

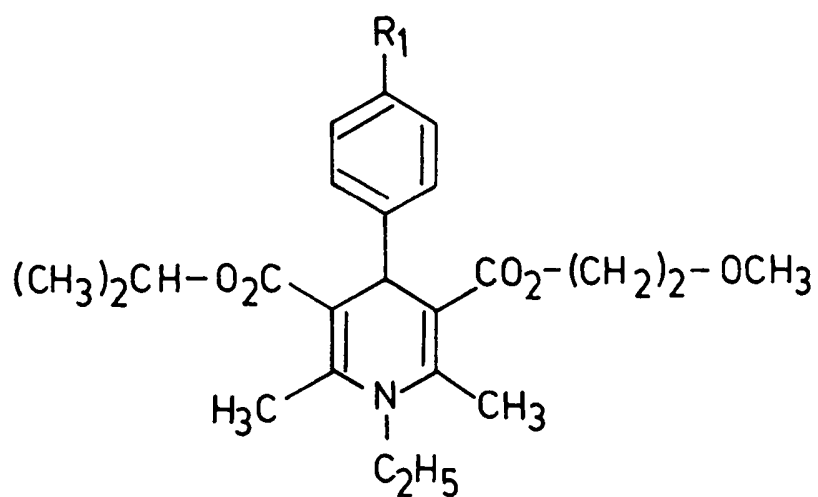




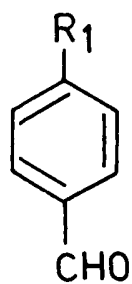
(I)



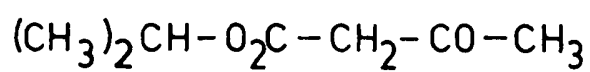
(Ia)



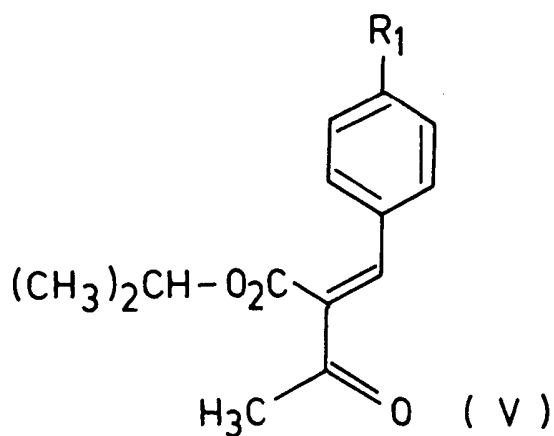
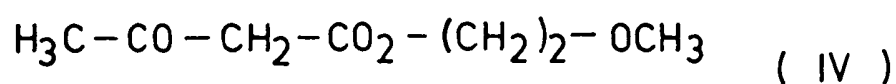
(Ib)



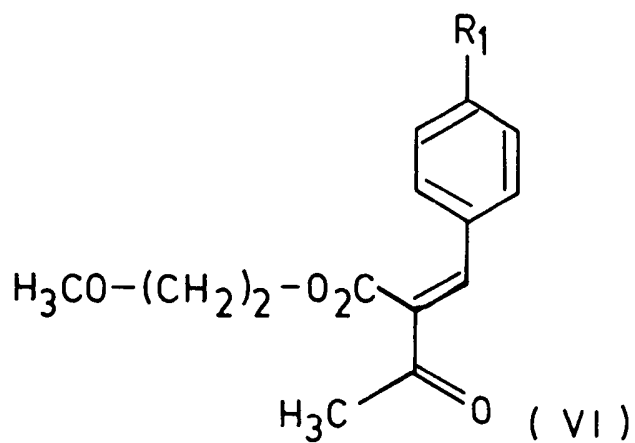
(II)



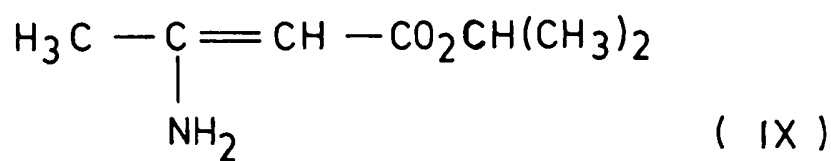
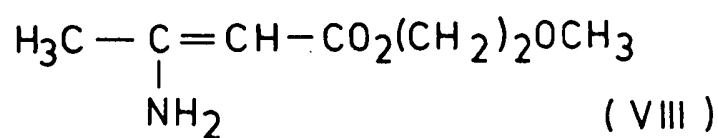
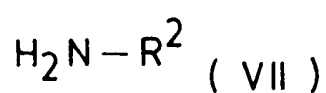
(III)

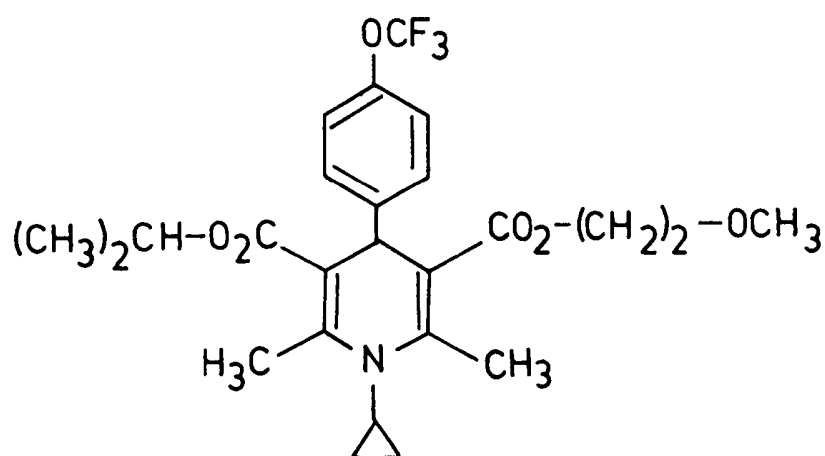
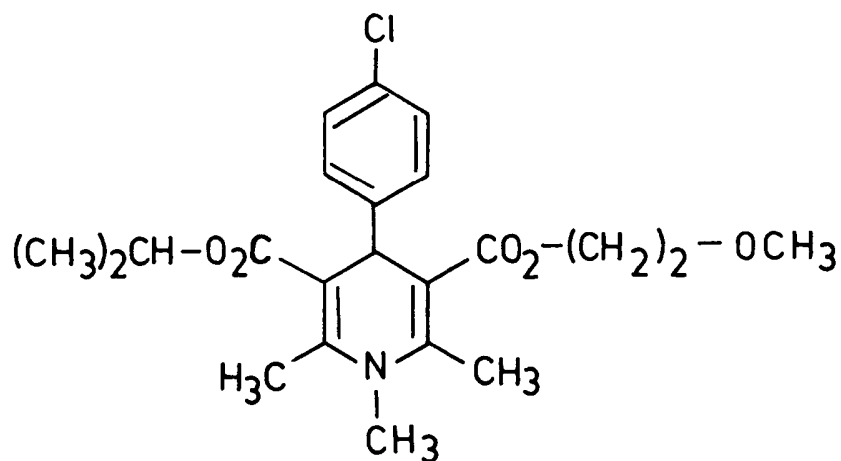


(V)

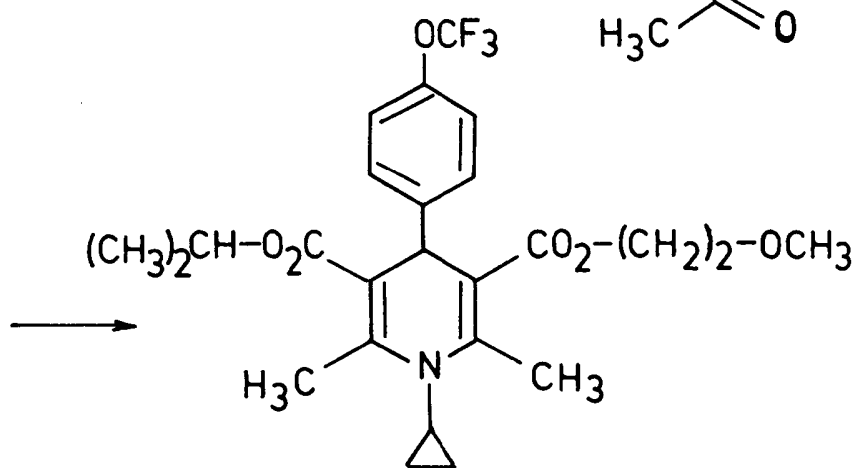
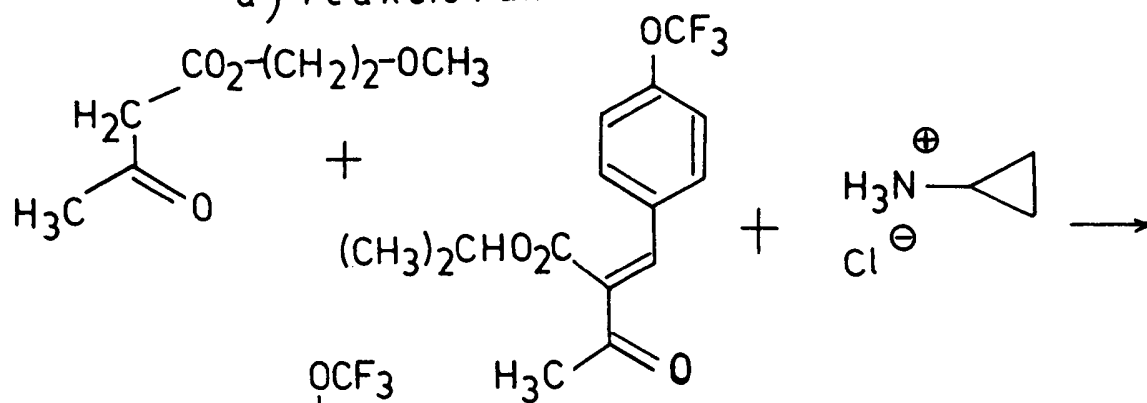


(VI)





a) reakcióvázlat



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]